

# VU Research Portal

## Interpreting biomarker results in individual patients with mild cognitive impairment to estimate prognosis and optimize decision making

van Maurik, I.S.

2020

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

van Maurik, I. S. (2020). *Interpreting biomarker results in individual patients with mild cognitive impairment to estimate prognosis and optimize decision making*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# ADDENDUM

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift is uitgevoerd als onderdeel van het 'Alzheimer's biomarkers in daily practice' (ABIDE) project. Het doel van dit proefschrift, als onderdeel van ABIDE, is om beschikbare kennis over biomarkers bij patiënten met milde cognitieve stoornissen (MCI) te vertalen naar de dagelijkse klinische praktijk. Voordat ik de bevindingen van dit proefschrift samenvat en de praktische toepassingen ervan bespreek, zal ik eerst een aantal begrippen inleiden.

### Vorstadia van de ziekte van Alzheimer

Dementie ontstaat niet van de een op de andere dag. Al jaren voordat dementie zich openbaart, zijn er processen in de hersenen gaande die de hersencellen aantasten. De fase die voorafgaat aan dementie, waarbij een patiënt al wel symptomen heeft, noemen we milde cognitieve stoornissen (in het Engels; Mild Cognitive Impairment (MCI)). In deze fase ervaren patiënten achteruitgang in het denkvermogen. Deze achteruitgang kunnen we vaststellen met neuropsychologisch onderzoek. Ondanks deze achteruitgang, kunnen MCI patiënten wel normaal functioneren in het dagelijks leven. Een tijdige en goede MCI diagnose helpt patiënten en hun naasten om de oorzaak van de klachten beter te begrijpen, keuzes te maken, zorg te organiseren en eventueel medicatie te kiezen. Maar op de geheugenpoli blijft deze MCI diagnose lastig, omdat MCI meerdere oorzaken kan hebben. MCI kan het eerste signaal van dementie zijn, maar het kan ook veroorzaakt worden door andere neurologische of psychiatrische ziekten. Als de onderliggende oorzaak wel een neurodegeneratieve ziekte (zoals de ziekte van Alzheimer) is, dan doet zich een volgende uitdaging zich voor. Dementie ontstaat en verergert langzaam, waardoor er geen duidelijk moment aan te wijzen is waarop een patiënt dementie heeft ontwikkeld. Dit maakt het lastig om te bepalen of een patiënt met een MCI diagnose inmiddels dementie heeft ontwikkeld. Als we kijken naar groepen van MCI patiënten, dan zien we dat de helft in 3 jaar dementie heeft ontwikkeld. De andere helft van de patiënten blijft dus stabiel of kan weer op een normaal niveau functioneren. Deze fifty-fifty situatie bij MCI patiënten zorgt vaak voor veel onzekerheid bij patiënten en hun naasten.

Voor de fase van MCI, is er een nog vroegere fase van subjectieve cognitieve achteruitgang (in het Engels; subjective cognitive decline (SCD)). Mensen met SCD ervaren achteruitgang in het denkvermogen, maar dit kan niet aangetoond worden met een neuropsychologisch onderzoek. Net als MCI, kan SCD verschillende oorzaken hebben. Eerdere studies lieten zien dat deze SCDers, in vergelijking met mensen zonder subjectieve klachten, een verhoogd risico hebben op cognitieve achteruitgang. Daarnaast, hebben mensen met SCD die medische hulp bij een geheugenpolikliniek

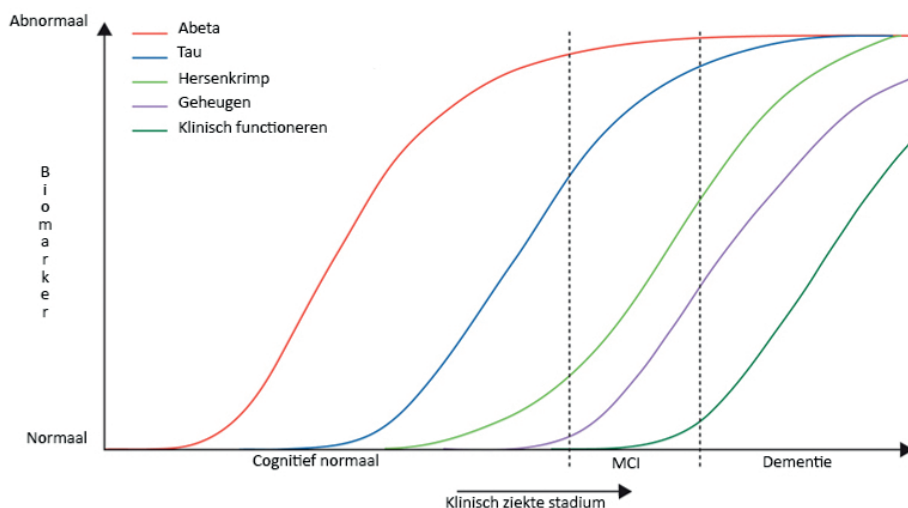
zoeken voor hun klachten een hoger risico dan mensen die geen hulp zoeken. Zowel bij SCD als bij MCI is er dus sprake van een verhoogd risico op dementie. Hierdoor is de diagnose in deze fasen vaak een uitspraak omtrent het verdere verloop van de ziekte, oftewel een prognose.

### **Biomarkers voor de ziekte van Alzheimer**

De prognose van patiënten in een voorstadium hangt af van de onderliggende oorzaak van de klachten. In 50-70% van de patiënten met een neurodegeneratieve aandoening, is deze onderliggende oorzaak Alzheimer. Bij de ziekte van Alzheimer stappelen de eiwitten amyloid beta (Abeta) en Tau zich op in de hersenen. Abeta is het eerste eiwit dat opstapelt, gevolgd door Tau. Deze opstapeling is giftig voor hersencellen en zorgt ervoor dat de hersencellen afbreken (hersenkrimp, Figuur 1). We kunnen de concentratie van de eiwitten meten in het hersenvocht (in het Engels; Cerebrospinal fluid (CSF)). Ook kunnen we amyloid met een amyloid-PET scan meten en zien we hersenkrimp op een MRI scan. Dit noemen we ook wel biomarkers. Biomarkers voor de ziekte van Alzheimer helpen om te bepalen wat de onderliggende oorzaak is van de klachten van een patiënt. Ook helpt het om te herkennen welke patiënten een hoog risico hebben om uiteindelijk dementie te ontwikkelen. Er is veel literatuur beschikbaar die laat zien wat het voorspellend vermogen is van elk van deze biomarkers. Het meten van krimp van de hippocampus, de geheugenstructuur in de hersenen, is de oudste en meest toegankelijke van de biomarkers. Veranderingen in de hersenstructuur vinden pas laat in het ziekteproces plaats (Figuur 1), en kunnen een voorspeller van dementie zijn. Van Abeta en Tau weten we dat het sterke voorspellers zijn voor dementie, zelfs in het vroegste stadium van de ziekte. Toch mist er nog belangrijke informatie over de toepassing van MRI en hersenvocht biomarkers bij MCI patiënten. Met name is er beperkte informatie beschikbaar over hoe de biomarkers gecombineerd kunnen worden en hoe goed de biomarkers onderscheid maken tussen MCI patiënten met een hoog en een laag risico.



**Figuur 1. Hypothetisch model van biomarkers betrokken bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer**



Ondanks het gebrek aan deze informatie, werden de biomarkers wel opgenomen in diagnostische criteria. Dit was in eerste instantie om de klinische diagnose te ondersteunen. Recent werd een andere aanpak gepubliceerd, waarbij patiënten worden geclassificeerd op basis van de aanwezigheid van amyloid (A), Tau (T) en neurodegeneratie (N). Deze aanpak neemt hiermee de eerste stappen richting een biologische definitie van de ziekte, in plaats van het klinische gevolg ervan. Het ATN codeer systeem gebruikt afkapwaarden voor de verschillende biomarkers, waarbij een patiënt een positief, dan wel negatief resultaat heeft. De consequentie hiervan is dat er acht groepen ontstaan (A<sup>+</sup>T<sup>-</sup>N<sup>-</sup>, A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>N<sup>-</sup> etc.). Het gebruik van deze acht groepen in de dagelijkse praktijk is complex en vertaalt zich niet direct naar de individuele patiënt. Daarnaast, hoe goed de biomarkers onderscheid maken tussen patiënten met een hoog en een laag risico op dementie, kan afhankelijk zijn van bepaalde eigenschappen van de patiënt. Leeftijd is bijvoorbeeld een belangrijke risicofactor voor Alzheimer, en hangt ook sterk samen met een verhoogde opstapeling van Abeta in het brein. De betekenis van een biomarker moet daarom altijd geïnterpreteerd worden in de context van een patient zijn eigen (klinische) karakteristieken. Dit kan complex zijn en om die reden is er behoefte aan gebruiksvriendelijke tools.

### Wie moet er getest worden?

Het bepalen van biomarkers voor de ziekte van Alzheimer is invasief (bij afname hersenvocht) dan wel duur (amyloid-PET). Om die reden is het niet wenselijk om bij alle patiënten biomarkers af te nemen. Er zijn criteria voor geschikt gebruik beschikbaar

om artsen te begeleiden in het gebruik van biomarkers in het hersenvocht en amyloid-PET. Maar deze criteria zijn lastig toe te passen in de dagelijkse praktijk. Zo staat er bijvoorbeeld in de criteria dat er een initiële (differentiaal) diagnose moet zijn, die gevolgd moet worden door een bepaling over hoe biomarkers bij zouden kunnen dragen aan de diagnose of andere klinische beslissingen. Het gebruik van biomarkers zou volgens de criteria ook af moeten hangen van het vertrouwen van de arts in de diagnose. Maar met deze richtlijnen zijn belangrijke vragen niet beantwoord, want welke en hoeveel biomarkers moeten er gedaan worden? Bij welke patiënt zijn biomarkers nuttig? En wat voor resultaten kunnen er verwacht worden?

Om patiënten te selecteren die mogelijk baat hebben bij het bepalen van biomarkers, hebben verschillende studies modellen ontworpen die de aanwezigheid van het Amyloid eiwit in de hersenen kunnen voorspellen. In al die studies worden patiënten met Alzheimer dementie vergeleken met gezonde controles. Maar in de klinische praktijk is deze vergelijking niet relevant. Daar gaat het om het onderscheid tussen verschillende typen dementie, of om het bepalen van een risico. Daarnaast kijken eerdere studies alleen naar het Amyloid eiwit, terwijl we weten dat Tau ook een belangrijke speler is. Ook hier zijn er tools nodig om klinici te ondersteunen bij de keuze voor biomarkers.

### **Het communiceren van de MCI diagnose**

Er zijn heel wat uitdagingen als het gaat om een vroege diagnose. Daarom wordt een goede communicatie over de diagnose, de oorzaak van symptomen, de prognose en het plannen van zorg bij MCI patiënten aangeraden. Ondanks dat richtlijnen voor MCI aanraden om deze onderwerpen te bespreken met patiënten, adviseren de richtlijnen niet in praktische zin. Daarnaast is er momenteel geen data beschikbaar over of, en hoe, klinici patiënten informeren over deze onderwerpen. Ook als er rekenmodellen beschikbaar komen die ondersteuning bieden bij het bepalen van het risico van een patiënt, dan nog is het communiceren van zo'n risico en de daarbij behorende (onzekere) implicaties zeer complex. Het is bekend dat prognostische informatie voor klinici lastig is om over te brengen, en voor patiënten en naasten om te begrijpen. Praktische hulpmiddelen die het maken van klinische beslissingen ondersteunen en het communiceren van risico's verbeteren, zouden daarom waardevol zijn voor klinici en voor patiënten en naasten.

### **Samenvatting**

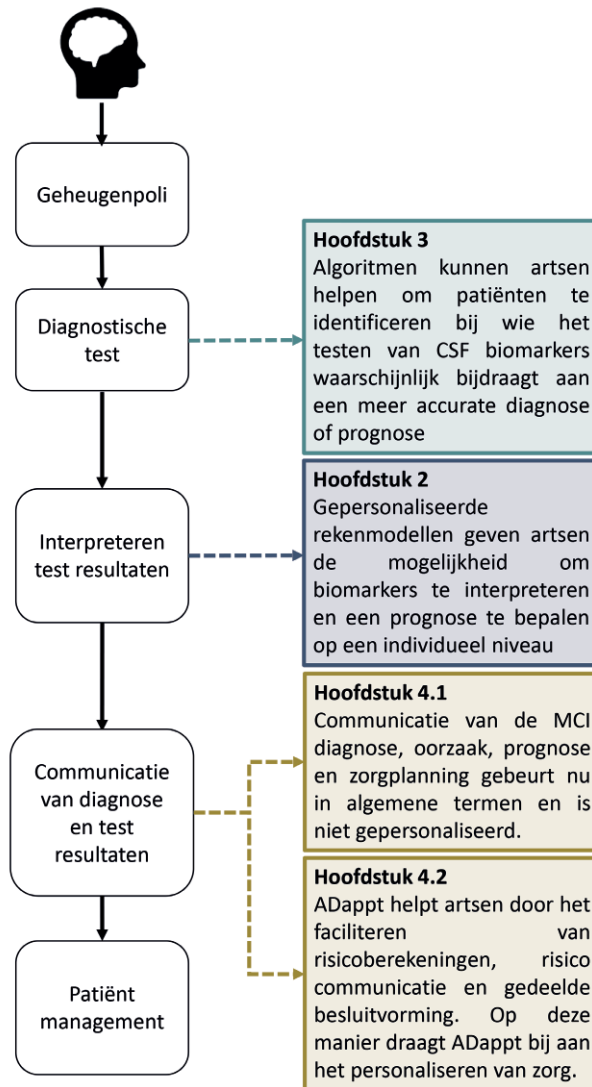
In dit proefschrift hebben we prognostische rekenmodellen gemaakt om dementie te kunnen voorspellen met behulp van biomarkers (biomarker-based) bij MCI patiënten. Deze modellen maken het mogelijk om biomarkers op een individueel niveau te

interpreteren bij patiënten met een voorfase van dementie. Ook ontwikkelden wij algoritmen om de arts te ondersteunen bij het identificeren van patiënten bij wie het afnemen van hersenvocht zinvol is.

In een kwalitatieve studie, analyseerden wij audio opnamen van arts-patiënt consulten en lieten wij zien dat artsen de diagnose, onderliggende oorzaak, prognose en de implicaties voor het plannen van (lange-termijn) zorg vaak in algemene termen en niet gepersonaliseerd communiceren naar patiënten met MCI. Tot slot, ontwikkelde wij de ADappt tool om de resultaten van dit proefschrift te implementeren in de dagelijkse praktijk. ADappt bestaat uit een rekenmodule, een risico communicatie module en een gespreksstarter om artsen te helpen in het proces van gedeelde besluitvorming bij diagnostiek. Door studies met statistische modellen te combineren met kwalitatieve studies, hebben wij ernaar gestreefd zo goed mogelijk aan te sluiten bij de dagelijkse praktijk.

In dit laatste gedeelte zal ik de hoofdbevindingen van dit proefschrift samenvatten (zie ook Figuur 2).

**Figuur 2. Overzicht van bevindingen uit dit proefschrift**



### Het ABIDE project

In **hoofdstuk 1.2** beschrijven we de opzet en rationale van het ABIDE project. ABIDE had een veelzijdige opzet en had tot doel om kennis over diagnostische testen (MRI, CSF, en amyloid-PET) te vertalen naar de dagelijkse praktijk waarbij de focus lag op patiënten met MCI. Het project was opgedeeld in verschillende deel studies, waarbij zowel kwantitatieve als kwalitatieve onderzoeksmethoden werden gebruikt. Met retrospectieve data ontwikkelden we gepersonaliseerde risico schattingen voor MCI

patiënten. Wij verzamelden MRI en CSF data van 200 patiënten uit lokale geheugenpoli's in Nederland en amyloid-PET data van 500 patiënten op een gespecialiseerde geheugenpoli. Hiermee optimaliseerden wij de toepassingen van deze testen in de dagelijkse praktijk. Daarnaast ontwikkelden we binnen ABIDE strategieën om arts-patiënt communicatie te optimaliseren. Tenslotte moest dit resulteren in een set van praktische tools voor klinici om de keuze van een diagnostische test te ondersteunen en de communicatie van testresultaten te vergemakkelijken.

### **Dementie voorspellen met biomarkers**

Biomarkers kunnen dementie bij MCI patiënten niet perfect voorspellen, en richtlijnen geven niet aan hoe patiënt karakteristieken, zoals leeftijd, geslacht of globale cognitie, daarin meegenomen moeten worden. Het gebruik van deze biomarkers kan daardoor lastig zijn voor artsen, met name in vroege stadia van de ziekte. Daarom ontwikkelden wij rekenmodellen die het mogelijk maken om deze biomarker resultaten te interpreteren op een individueel niveau. In **hoofdstuk 2** laten we verschillende biomarker-based modellen zien, die allemaal zijn ontwikkeld met Cox regressie. Cox regressie wordt vaak gebruikt voor het voorspellen van een prognose, waarbij de meeste studies zogenaamde hazard ratio's rapporteren. Om de klinische toepasbaarheid te vergroten, vertaalden wij die hazard ratio's in kansen op achteruitgang (voor één, drie en vijf jaar na de diagnose). In **hoofdstuk 2.1** gebruikten wij data van MCI patiënten uit het Amsterdam Dementia Cohort om deze modellen te ontwikkelen. We lieten zien dat met behulp van demografische gegevens, gegevens van de MRI scan en biomarkers uit het hersenvocht (of een combinatie hiervan) de kans op dementie op een individueel niveau voorspeld kon worden. Een eerste externe validatie liet zien dat deze modellen ook goed werkten in een Amerikaans cohort (ADNI-2). In **hoofdstuk 2.2** deden we een uitgebreide externe validatie. We keken hoe onze modellen het risico voorspelden in 2611 MCI patiënten uit cohorten in Europa (EMIF-AD), Amerika (ADNI), Zweden (BioFINDER) en Nederland (Amsterdam Dementia Cohort). We lieten zien dat dit goed lukte. Ook ondergingen de modellen een update, waardoor het nu mogelijk is om voorspellingen te doen op basis van verschillende meetmethoden voor MRI en CSF en zorgde we ervoor dat de modellen aansluiten bij de meest recente richtlijnen (NIA-AA). Door dit te doen, zorgen we ervoor dat de modellen nog breder toepasbaar zijn. Afhankelijk van de wensen en behoeften van de arts en zijn/haar patient, kunnen deze modellen gebruik worden om informatie over de prognose uit deze diagnostische testresultaten te halen.

In **hoofdstuk 2.3** gebruikten we deze zelfde aanpak om prognostische modellen te maken met behulp van amyloid-PET. Hiervoor gebruikten we data van 411 MCI patienten uit het Amerikaanse ADNI cohort. We lieten zien dat amyloid-PET, vergeleken

met patient karakteristieken (inclusief het Apolipoproteïne E (APOE)  $\epsilon 4$  genotype) en MRI maten, het sterkst bijdroeg aan de prognose van een MCI patient. Deze modellen maken het mogelijk om het resultaat van de amyloid-PET te interpreteren, in de context van een patient zijn eigen (klinische) karakteristieken. In **hoofdstuk 2.4** maakten we prognostische modellen voor cognitief normale mensen met SCD. Bij deze mensen konden CSF biomarkers een sterk onderscheid maken tussen mensen die wel en geen MCI of dementie kregen. Van de mensen met een kans tussen de 35-65% o.b.v. leeftijd en MMSE, kon met behulp van hersenvocht biomarkers 58% van de mensen herklassificeren in een laag of hoog risico. Met deze studie lieten we zien dat het mogelijk is om een geïndividualiseerde prognose te maken voor mensen met SCD. De modellen in **hoofdstuk 2.3** en **2.4** konden goed onderscheid maken tussen patienten die wel en niet dementie (of MCI) kregen. Maar, in tegenstelling tot de CSF en MRI modellen in MCI patienten, was de externe validatie van de modellen in **hoofdstuk 2.3** en **2.4** minder succesvol. Dit laat zien dat deze modellen nog niet klaar zijn voor toepassing in de dagelijkse praktijk.

### **Welke patiënt moet getest worden?**

Er is veel literatuur beschikbaar waarin aangetoond wordt dat hersenvocht biomarkers een goed onderscheid kunnen maken tussen AD dementie en controles. Ook kunnen de biomarkers een goed onderscheid maken tussen patienten die stabiel blijven over de tijd en patienten die uiteindelijk wel progressie vertonen naar dementie. Het is daarentegen onwaarschijnlijk dat de hersenvocht biomarkers tot een meer accurate diagnose of prognose zullen leiden in alle patienten op de geheugenpoli. Daarnaast is het afnemen van hersenvocht invasief en vinden patienten de procedure eng en arts en de procedure lastig. Daarom ontwikkelden wij in **hoofdstuk 3** strategieën om artsen te ondersteunen in de keuze voor hersenvocht afname. We lieten zien dat deze computer algoritmen helpen om patienten te identificeren bij wie CSF waarschijnlijk zal leiden tot een meer accurate diagnose of prognose. In **hoofdstuk 3.1** gebruikten we daarvoor de prognostische modellen die we in dit proefschrift hebben gemaakt. Met deze modellen berekenden we eerst het 3-jaars risico voor MCI patienten op basis van hun demografische en/of MRI karakteristieken. Via een stapsgewijze aanpak pasten we dit 3-jaars risico aan voor de 10% meest onzekere MCI patienten. Vervolgens deden we dit voor een steeds grotere proportie patienten; 20%, 30% etc. Voor elk van deze stappen keken we hoe goed we patienten konden classificeren en vergeleken dit met de aanpak waarbij we bij alle MCI patienten CSF maten. Hierbij zochten we naar de proportie patienten waarbij onze stapsgewijze aanpak het net zo goed deed als de aanpak waarin alle bij patienten CSF gemeten werd. Deze optimale proportie geeft ons vervolgens ook een range van 3-jaars risico o.b.v. demografische gegevens, waarbij

het testen van CSF geadviseerd zal worden. We lieten zien dat 60-70% de optimale proportie was. Hierbij hoorde een ondergrens van 27% (o.b.v. demografie) of 23% (o.b.v. demografie en MRI) en een bovengrens van respectievelijk 47% en 52%.

In **hoofdstuk 3.2** gebruikten wij de Predict-ND tool om patienten te selecteren voor CSF, maar nu met een focus op de differentiaal diagnose. Predict-ND is een 'clinical decision support tool' die de differentiaal diagnose voor een patient schat; AD, VaD, FTD of SCD. Voor deze geschatte diagnose berekent de tool ook een maat die aangeeft hoe waarschijnlijk het is dat deze diagnose correct is. Deze maat wordt de 'Probability of Correct Class' (PCC) genoemd. Met de Predict-ND tool gebruikten we gesimuleerde (nagebootste) positieve en negatieve CSF waarden om deze PCC maat te berekenen. Voor de positieve waarden gebruikten wij de gemiddelde Abeta en Tau waardes van Alzheimer patienten, en voor negatieve waardes die van gezonde controles. CSF werd nuttig bevonden als deze negatieve of positieve waarden er bij een patient voor zorgde dat de PCC maat boven de grenswaarde van 0.80 kwam. We lieten zien dat deze aanpak 30% van de patienten selecteerde voor CSF afname, zonder dat de nauwkeurigheid van de tool omlaag ging. Beide studies in hoofdstuk 3 hebben belangrijke toepassingen in de praktijk als het gaat om het verlagen van kosten van CSF en eventuele nadelen gerelateerd aan CSF. Tot slot ondersteund dit de arts in het maken van keuzes met betrekking tot diagnostiek.

### **Communicatie van de MCI diagnose en prognose**

In **hoofdstuk 4.1** onderzochten we de arts-patiënt communicatie met betrekking tot de MCI diagnose, oorzaak, prognose en het plannen van zorg in Nederlandse geheugenpoliklinieken. In deze observationele kwalitatieve studie, gebruikten wij thematische content analyse en analyseerde audio-opnamen van consulten waarin de arts (n=10) de resultaten van diagnostische tests communiceerden aan 13 MCI patienten en hun naasten. De gecodeerde communicatie samen met de transcripten van deze consulten werden gebruikt om kernbevindingen te identificeren. In totaal vonden we zes van deze kernbevindingen, namelijk: 1) artsen verschilden in hoe zij informeerden over de MCI diagnose; 2) artsen adresseerden de oorzaak van de symptomen van de patiënt op een tentatieve manier; 3) artsen stuurden (impliciet) tegen verdere biomarker diagnostiek door een ongebalanceerde presentatie en bewoording van hun argumenten; 4) weinig artsen informeerden over patiënt's risico op dementie; 5) artsen benadrukten vaak de mogelijke stabilisatie of verbetering van klachten, en 6) artsen informeerden over de vervolgstappen die nu genomen moesten worden, maar bespraken niet de lange termijn (zorg) planning. De meeste patienten en naasten hebben een sterke behoefte hebben voor informatie over de oorzaak van klachten en

over de prognose en implicaties voor de toekomst. Wij lieten zien, dat de huidige aanpak van artsen niet aansluiten bij deze behoeften van patiënten en naasten.

Door de vooruitgang in de kwaliteit van diagnostische testen voor de ziekte van Alzheimer, kunnen patiënten in een steeds vroegere fase van de ziekte gediagnosticeerd worden. Dit zorgt voor nieuwe uitdagingen voor de arts tijdens het diagnostische proces, bijvoorbeeld met betrekking tot de keuze voor een diagnostische test zelf, maar ook hoe patiënten te betrekken in deze keuze en hoe de resultaten uiteindelijk gecommuniceerd moeten worden. Computer tools kunnen daarom waardevol zijn om artsen hierin te ondersteunen. In **hoofdstuk 4.2** beschreven we de ontwikkeling en de eerste evaluatie met betrekking tot de gebruiksvriendelijkheid van de online tool ADappt. In meerdere fasen, gebruikten wij een mixed-methods aanpak om drie modules te ontwikkelen in co-creatie met eindgebruikers: 1) Risico calculatie module: deze module berekent het gepersonaliseerde risico op dementie (o.b.v. de modellen uit **hoofdstuk 2**) en helpt artsen om testresultaten (MRI en CSF) te interpreteren; 2) Risico communicatie module: deze module geeft een samenvatting van de biomarker resultaten, inclusief een grafische weergave van het risico op dementie en ondersteunt op deze manier de communicatie van test resultaten; en 3) een gedeelde besluitvorming module: deze module bevat een gespreksstarter en ondersteunt artsen om patiënten te betrekken in de gedeelde besluitvorming m.b.t. diagnostische testen. De gebruiksvriendelijkheid van ADappt werd positief beoordeeld.

### **Klinische toepassing: richting implementatie**

Ervaring vanuit andere ziekten gebieden laat ons zien dat computer algoritmen welkom zijn in de klinische praktijk en worden gezien als ‘the future of medicine’. Maar om ook daadwerkelijk bruikbaar te zijn, moet een tool aan een aantal eisen voldoen. De tool moet bijvoorbeeld intuïtief, makkelijk aan te leren, tijds-efficiënt en relevant zijn en moet een gedegen wetenschappelijke fundatie hebben. In dit proefschrift combineerden wij statistische modellen voor een gedegen wetenschappelijke fundatie, met kwalitatief onderzoek en co-creatie zodat de tool relevant is voor eindgebruikers. Hiermee voldoen we aan de boven gestelde eisen.

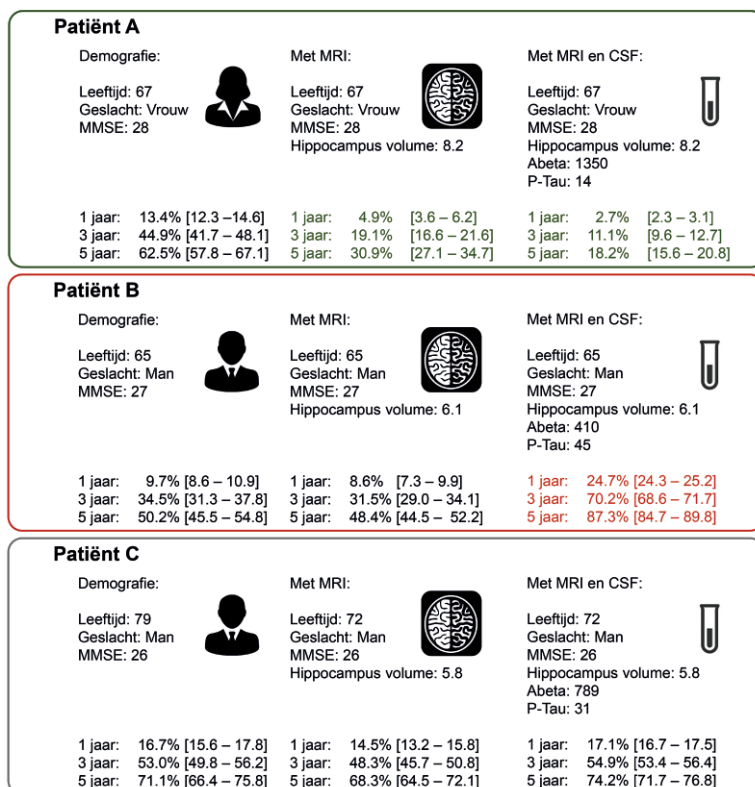
Om zo goed mogelijk aan te sluiten bij de dagelijkse praktijk, onderzochten we in een observationele studie (**hoofdstuk 4.1**), hoe artsen communiceren over de MCI diagnose, oorzaak, prognose en het plannen van zorg. Doordat er meerdere centra meededen (multi-center design), hadden we een heterogene groep van artsen en patiënten wat bijdraagt aan de generaliseerbaarheid van de resultaten. Onze bevindingen sluiten aan bij eerder onderzoek en lieten zien er vaak niet word voldaan aan de informatiebehoeften



van patiënten en naasten op de geheugenpoli. Het communiceren van prognostische informatie bij MCI patiënten kwam maar zelden voor. Als het gecommuniceerd werd, dan was dit vaak op geroepsniveau en niet afgestemd op de patiënt: “als MCI patiënt heeft u 50% kans om dementie te krijgen”. Wanneer er biomarker gegevens beschikbaar zijn, maar ook met demografische gegevens van een patiënt, is deze fifty-fifty situatie niet correct. Met abnormale biomarkers kan het risico hoger zijn, terwijl normale biomarkers het risico van een patiënt sterk kunnen verlagen. Met onze, gevalideerde, biomarker-based prognostische rekenmodellen (**hoofdstuk 2**), laten we zien dat het mogelijk is om een geïndividualiseerde prognose te verschaffen.

Figuur 2 geeft een voorbeeld van de praktische toepassing van de biomarker-based prognostische modellen ontwikkeld in **hoofdstuk 2.1 en 2.2**. In figuur 2 is het risico op dementie berekend voor drie verschillende patiënten. Bij de berekeningen hebben we steeds iets meer informatie toegevoegd; eerst alleen demografische gegevens (links), dan MRI (midden) en tot slot hersenvocht (rechts). Voor patiënt A zorgt het toevoegen van MRI en hersenvocht gegevens ervoor dat het risico flink daalt. De arts kan deze informatie gebruiken om de patiënt gerust te stellen. Voor patiënt B zorgde het toevoegen van MRI resultaten voor weinig verandering in het risico. Het toevoegen van hersenvocht laat zien dat deze patiënt een heel hoog risico heeft. Op basis van deze informatie zou deze patiënt in aanmerking komen voor verdere vervolging (follow-up) op de geheugenpoli. Patiënt A en B hadden beiden een onzekere prognose op basis van hun demografische gegevens. Volgens ons algoritme dat wij ontwikkelende in **hoofdstuk 3.1**, waren dit ook twee patiënten die geselecteerd zouden worden voor het afnemen van hersenvocht. Voor patiënt C zien we dat de biomarker resultaten het risico op dementie bijna niet veranderd. Achteraf, had de arts bij deze patiënt ervoor kunnen kiezen om geen verder biomarker onderzoek te doen, als de arts onze tool tot zijn/haar beschikking had gehad.

**Figuur 2. Voorbeeld MCI casus**



Progressiekansen zijn berekend met de modellen uit hoofdstuk 2.2.

## Aanbevelingen voor de toekomst

Om prognostische rekenmodellen succesvol te implementeren in de dagelijkse praktijk hebben we meer dan technische informatie nodig. In dit proefschrift hebben we ons gefocust op de prognostische waarde van (combinaties van) biomarkers, en alle modellen zijn gemaakt o.b.v. retrospectief verzamelde data. Maar, voor gebruik van deze modellen in de praktijk hebben we informatie nodig over de nuttigheid in de kliniek. Dit betekent dat de informatie van een diagnostische test, of van tools zoals ADappt, moeten leiden tot gezondheidswinst; i.e. veranderingen in uitkomstmaten die belangrijk zijn voor de patiënt. Dit kan het beste onderzocht worden door middel van een ‘randomized controlled trial’ (RCT) en dit is een interessante route voor ADappt.

Voor een ziekte, waar tot op heden geen behandeling mogelijk is, is het aantonen van gezondheidswinst een uitdaging. Bij de ziekte van Alzheimer vindt deze

gezondheidswinst waarschijnlijk pas later in het ziekteproces plaats. Het idee hierachter is dat een betere informatievoorziening ervoor kan zorgen dat patiënten en naasten zorg beter kunnen organiseren en zo een dure crisis kan worden voorkomen. Het is daarom belangrijk om relevante uitkomstmaten voor patiënten, te combineren met lange termijn follow-up. Maar, deze informatie mist ofwel compleet, of is verdeeld over verschillende instanties in Nederland; informatie van huisarts registraties wordt verzameld door Nivel, ziekenhuis registraties door 'landelijk basisregistratie ziekenhuiszorg', en zorgverzekering registraties door 'Vektiz' etc. Verder onderzoek moet zich richten op het bij elkaar krijgen van deze informatie, zodat zorg-trajecten geïdentificeerd kunnen worden die hebben geleid tot een betere kwaliteit van leven, waaronder een afname van dure ziekenhuis- en verpleeghuisopnamen.

Als we kijken naar prognostische modellen in het dementieveld, dan wordt vaak een eindpunt van MCI of dementie gebruikt. Hierbij worden voorspellingen gedaan over slechts een deel van het ziekteproces; voorspellen van progressie van cognitief normaal naar MCI, of van MCI naar dementie. Dementie is een relevant eindpunt voor onderzoek, maar is mogelijk niet het meest relevante eindpunt voor patiënten en naasten. Zij hechten mogelijk meer waarde aan bijvoorbeeld kwaliteit van leven, het behouden van onafhankelijkheid en waardigheid. Ook kunnen zij behoefte hebben aan praktische informatie; autorijden, dagelijks functioneren of verpleeghuisopnamen. Deze informatie is in vroege stadia vaak maar zeer beperkt aanwezig. In latere stadia is die informatie er juist vaak wel, maar missen biologische gegevens zoals biomarkers. Echte longitudinale data, waarbij biologische informatie met patiënt relevante uitkomstmaten worden gecombineerd voor het gehele ziekteproces, mist compleet. Verder onderzoek zal zich dus moeten focussen op patiënt-relevante uitkomsten in prognostische modellen, zodat patiënten explicietere informatie kunnen krijgen over wat hen te wachten staat. Daarnaast is deze informatie ook van groot belang voor toekomstige medicinale behandelingen, omdat die waarschijnlijk ingrijpen op het ziekteproces in vroege stadia. Terwijl we ons voorbereiden op een toekomst waarin er een behandeling is, is het belangrijk dat we weten hoe die behandelingen effect hebben op het voortschrijden van de ziekte. En dan niet alleen als het gaat om zogenaamde harde eindpunten (dementie, mortaliteit), maar juist ook op patiënt-relevante uitkomsten (kwaliteit van leven, onafhankelijkheid). Dit biedt de mogelijkheid om gepersonaliseerde zorg voor de ziekte van Alzheimer te bereiken.

## CONCLUSIE

In die proefschrift ontwikkelden wij biomarker-based prognostische modellen voor patiënten met MCI. Deze modellen waren gebaseerd op demografische, MRI en/of CSF gegevens. De modellen zijn gevalideerd en waren robuust in verschillende cohorten. Ook kan er gerekend worden met CSF en MRI gegevens die met verschillende methoden zijn bepaald. Met deze modellen kunnen we het risico op dementie schatten voor individuele MCI patiënten. De eerste stappen zijn genomen om dezelfde modellen te maken met amyloid-PET gegevens en voor het voorspellen van achteruitgang bij individuen met SCD. Ook lieten wij zien dat deze modellen gebruikt kunnen worden om patiënten te selecteren voor diagnostisch testen en dus gebruikt kunnen worden als een klinische beslistool. Dit ondersteunt de arts om bij verwachting management voordat een diagnostische test gedaan wordt. Ook draagt het bij aan koste effectievere diagnostiek. We bekeken hoe arts-patiënt communicatie met betrekking tot de MCI diagnose, oorzaak, prognose en zorg planning in Nederlandse geheugenpoliklinieken nu gebeurt. Hieruit kwam naar voren dat artsen vaak in algemene termen communiceren en aanwezige informatie over een patiënt vaak niet gebruiken om de prognose te personaliseren. Dit illustreert dat er nog veel werk verricht moet worden voordat 'personalized medicine' bij de ziekte van Alzheimer mogelijk is. Een belangrijk deel van dat werk is het ontwikkelen van tools artsen kunnen ondersteunen in de communicatie van de MCI diagnose en bij het interpreteren van biomarker resultaten. Daarom ontwikkelden wij ADappt. De gebruiksvriendelijkheid van ADappt werd hoog beoordeeld. ADappt ondersteunt artsen in de geheugenpolikliniek door het interpreteren van biomarker resultaten op een individueel niveau mogelijk te maken. Ook ondersteunt ADappt bij de communicatie van testresultaten en bij het betrekken van patiënten en naasten bij keuzes rondom diagnostiek. Dit allemaal met het uiteindelijke doel om kennis over biomarkers te implementeren in de dagelijkse praktijk.